Protektive Wirkung von Dinatrium cromoglicicum (Intal^{R}) und Dinatrium cromoglicicum + Isoprenalin (Intal Compositum^{R}) auf das Anstrengungsasthma bei Kindern

von
KATHARINA STEVENS
1979

1980

Aus der Kinderklinik A der Medizinischen Einrichtungen
der Universität Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. G.-A. von Harnack)

Protektive Wirkung von Dinatrium cromoglicicum (Intal^{R}) und Dinatrium cromoglicicum + Isoprenalin (Intal Compositum^{R}) auf das Anstrengungsasthma bei Kindern

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Katharina Stevens

1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
gez.: Prof. Dr. Krüskemper

I. Berichterstatter
gez.: Priv.Doz.Dr.E.A. Stemmann

II. Berichterstatter
gez.: Prof.Dr. G. Arnold

Meinen Eltern

Herrn Prof. Dr. G.-A. v. Harnack danke ich
für die Überlassung eines Arbeitsplatzes
in seiner Klinik.

Herrn Priv. Doz. Dr. E. A. Stemmann danke
ich für die Überlassung des Themas sowie
für die freundliche Unterstützung bei der
Ausführung meiner Arbeit.

Inhaltsverzeichnis
==========

I. Einleitung 1

II. Versuchsanordnung und Patientenschlüssel 3

III. Ergebnisse 7

IV. Diskussion 21

V. Zusammenfassung 27

VI. Literaturverzeichnis 28

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543910_0060

I. EINLEITUNG:

Das Asthma bronchiale ist eine chronische Erkrankung mit entweder anhaltender oder rezidivierend auftretender Atemwegsobstruktion. Die Symptomatik ist gekennzeichnet durch vorwiegend exspiratorische Atemnot, Giemen und Husten sowie Lungenüberblähung. Pathogenetisch handelt es sich um ein vielschichtiges Geschehen, denn der Atemwegsobstruktion liegen Bronchialmuskelspasmus, Bronchialschleimhautschwellung und Dyskrinie in wechselndem Ausmaß zugrunde. Das Asthma bronchiale kann durch verschiedene Faktoren ausgelöst werden, so z.B. durch Allergie, Infektion, hormonelle Faktoren, psychische Einflüsse oder irritative Reize (z.B. körperliche Belastung).

Im folgenden soll nur das Asthma bronchiale durch körperliche Belastung (sog. Anstrengungsasthma) betrachtet werden. Etwa jedes zweite Kind im Alter von 5 - 15 Jahren, das an Asthma bronchiale erkrankt ist, weist ein Anstrengungsasthma auf (STEMMANN 1977). Das Anstrengungsasthma ist definiert als ein Asthma, das im symptomfreien Intervall nach körperlicher Belastung von mehreren Minuten auftritt. Dabei ist die bronchiale Reaktion nicht nur abhängig von der Dauer der Belastung sondern auch von der Stärke und Art der Belastung:

- Mit zunehmender Belastung nimmt die Atemwegsobstruktion zu (SILVERMAN u. ANDERSON, 1972).
- Laufen schränkt die Atmung stärker als ein als Fahrradfahren, Gehen oder Schwimmen (ANDERSON et al. 1971; FITCH, MORTON 1971; SILVERMAN, ANDERSON 1972).

Das Anstrengungsasthma ist funktionsanalytisch zu erfassen durch einen Anstieg des bronchialen Strömungswiderstandes und des thorakalen Gasvolumens. Ist der Anfall stark genug, sinkt auch der arterielle Sauerstoffpartialdruck ab (KOSCHE et al. 1974).

Kinder, die ein Anstrengungsasthma haben, sind durch die ständig wiederkehrenden Atembeschwerden beim Spiel mit anderen Kindern stark behindert, und sie sind dadurch in ihrer Lebensqualität stark eingeschränkt. Es wird versucht, durch regelmäßige Einnahme von Medikamenten ein Anstrengungsasthma zu verhindern. Damit ist den Kindern die Möglichkeit gegeben, ihrem natürlichen Spiel- und Bewegungsdrang nachzukommen, und eine gesunde körperliche Entwicklung wird gewährleistet. Zudem wird möglichen Folgeerscheinungen wie Emphysem oder sekundären Veränderungen im kleinen Kreislauf vorgebeugt.

Zur Prophylaxe des Anstrengungsasthmas eignet sich Dinatrium cromoglicicum (DNCG - Intal^{R}). Seine Wirksamkeit ist in Versuchsreihen bewiesen worden (GODFREY, 1974; STEMMANN, KOSCHE, 1975; SIMONSSON et al., 1972). Dennoch gibt es Asthmatiker, bei denen DNCG keine oder nur eine unzureichende protektive Wirkung auf das Belastungsasthma entfaltet. Für diese Kinder bietet sich theoretisch das DNCG + Isoprenalin (Intal-Compositum^{R}) an, denn durch Hinzufügen von Isoprenalin zum DNCG ist ein zusätzlicher therapeutischer Angriffspunkt vorhanden. Während das DNCG die Mastzellen stabilisiert und eine Ausschüttung bronchokonstriktorisch wirkender Mediatoren verhindert, greift das Isoprenalin an den adrenergen ß- Rezeptoren an und wirkt über sie bronchospasmolytisch.

Die nachfolgende Studie hat es sich zur Aufgabe gemacht, der Frage nachzugehen, ob der Zusatz von Isoprenalin zum DNCG den protektiven Effekt auf das Anstrengungsasthma verbessern kann.

II. VERSUCHSANORDNUNG UND PATIENTENAUSWAHL:

Neben der klinischen Symptomatik wurde die Lungenfunktion (Resistance) vor und nach körperlicher Belastung in Form eines siebenminütigen Laufes zu ebener Erde überprüft. Die Kinder waren angehalten worden, während des Laufens weder Gehpausen einzulegen, noch stehenzubleiben. Das Lauftempo sollte für jedes Kind mit subjektiver Anstrengung verbunden sein.
Nach Beendigung des Laufes wurde über zehn Minuten in 2-Minutenabständen der bronchiale Strömungswiderstand (Resistance) mit Hilfe des Ganzkörperplethysmographen, SIREGNOST FD 40/91 gemessen. Ein Anstrengungsasthma lag vor, wenn

1. klinische Symptome des Asthmas auftraten
2. sich der bronchiale Strömungswiderstand nach der Belastung in Relation zum Ruhewert um mehr als 4 cm $H_2O/l/s$ erhöhte.

Jedes Kind mußte sich dreimal der Laufbelastung unterziehen, und zwar in folgender Reihenfolge:

1. Naturlauf, d.h. ohne vorherige Verabreichung eines Medikamentes
2. Lauftest 30 Minuten nach der Inhalation von 1 Kapsel DNCG (Intal^R)
3. Lauftest 30 Minuten nach der Inhalation von 1 Kapsel DNCG + Isoprenalin (Intal-Compositum^R)

In einer Kapsel Intal^{R} sind 20 mg Dinatrium cromoglicicum und als Geschmackskorrigens Saccharum lactis ad 40 mg sowie Hydratationswasser enthalten.

Eine Kapsel Intal-Compositum^{R} enthält 20 mg Dinatrium cromoglicicum, 0,1 mg Isoprenalin-Sulfat und Saccharum lactis ad 40 mg (sowie 1,26-2,53 mg Hydratationswasser, durch die Herstellung bedingt).

Zwischen den einzelnen Tests lag ein zeitlicher Abstand von 1-3 Wochen; in dieser Zeit wurde das zu testende Medikament regelmäßig, täglich 4x1 Kapsel, inhaliert.

Für die Untersuchung wurden nur Kinder ausgewählt, die sowohl ohne Medikament als auch nach Inhalation einer Kapsel DNCG (Intal^{R}) ein Anstrengungsasthma aufwiesen. Trat nach dem Belastungstest ein heftiges Bronchialasthma auf, so wurde die Reaktion durch Bronchospasmolyse unterbrochen (= Abbruch).

PATIENTENGUT:

Die Untersuchungen wurden vorgenommen an 46 Patienten der Asthmaambulanz der Kinderklinik der Universität Düsseldorf. Es handelt sich dabei um 32 Jungen und 14 Mädchen in Alter von 5;10 bis 15;8 Jahren. Das Durchschnittsalter lag bei 10;2 Jahren (s. Patientenschlüssel). Die Kinder befanden sich in einem symptomfreien, guten klinischen Zustand. Sie hatten kein weiteres Medikament außer der zu testenden Substanz eingenommen.

PATIENTENSCHLÜSSEL

PAT. NR.	NAME	GESCHLECHT	GEBURTS-DATUM	ALTER (JAHRE)
1	Ko.S.	w	16. 6.64	12,6
2	Ho.K.	m	22.12.66	11,3
3	Sc.P.	w	24. 1.67	10,2
4	Sc.G.	m	27. 3.68	9,6
5	Mi.K.	w	1. 9.68	9,1
6	Wi.N.	w	8.11.68	7,7
7	Ha.K.	m	2. 7.61	15,8
8	Sc.T.	m	24. 3.68	9,2
9	Ni.S.	m	23.10.66	9,8
10	Wi.B.	m	7. 1.68	10,0
11	Fi.A.	m	17. 3.69	7,9
12	Sc.D.	m	28. 6.64	12,0
13	Hi.S.	m	12. 1.69	8,2
14	Ko.N.	m	20. 6.64	12,4
15	He.M.	m	30. 9.62	14,6
16	Hi.J.	m	10. 1.65	11,10
17	Li.V.	w	7.10.69	7,11
18	Sc.K.	m	6. 5.65	11,7
19	Bu.C.	w	15.12.63	13,1
20	Be.A.	m	6.12.68	8,1
21	Ga.M.	m	20. 1.69	8,10
22	Ei.T.	m	2. 9.70	6,7
23	Sc.C.	w	24.11.67	9,4
24	Gi.T.	m	28.12.67	9,4
25	Th.S.	m	9. 1.69	8,4
26	Gi.A.	m	8. 7.67	9,9
27	Me.D.	m	25. 7.70	7,6
28	Am.R.	w	13. 3.70	7,5
29	Mo.N.	w	20. 3.72	5,10
30	Mu.S.	m	12.10.65	11,11

PATIENTENSCHLÜSSEL

PAT. NR.	NAME	GESCHLECHT	GEBURTS-DATUM	ALTER (JAHRE)
31	Ni.J.	m	25. 8.62	14,11
32	Mo.K.	w	26. 2.69	8,1
33	Be.S.	w	22.11.66	10,4
34	Sa.R.	m	20. 9.68	9,5
35	Gö.S.	m	12. 4.67	10,7
36	Ra.S.	w	13. 2.66	11,10
37	Ng.P.	m	4. 9.68	9,0
38	Sc.A.	w	26.12.67	10,0
39	No.I.	m	9. 6.68	9,7
40	Be.M.	m	7. 2.67	9,1
41	Ke.A.	w	22.11.67	9,0
42	Th.M.	w	19. 6.68	9,7
43	Th.A.	m	18. 7.66	11,3
44	Ja.A.	m	28. 9.68	11,2
45	Br.G.	m	21. 5.66	11,4
46	Ha.D.	m	14. 5.62	15,8

III. ERGEBNISSE:

Die Anstiege der Resistance nach dem Belastungstest (Naturlauf), Belastung nach DNCG (Intal^{R}) bzw. DNCG + Isoprenalin (Intal-Compositum^{R}) sind den Tabellen 1-3 zu entnehmen.

Zum Naturlauf, (Belastungstest ohne Medikament), (Tab. 1):

Alle 46 Patienten wiesen ohne Einfluß eines Medikamentes ein Anstrengungsasthma auf. Bei 32 Kindern war die bronchiale Reaktion nach der Belastung so heftig, daß die Reaktion durch Bronchospasmolyse abgebrochen werden mußte (=Abbruch). (s. Tab. 1, Abb. 1+2)

Zum Lauf nach Inhalation von 1 Kapsel DNCG (Intal^{R}) (Tab. 2):

39 Kinder zeigten einen Anstieg des bronchialen Strömungswiderstandes von $\geq$ 4 cm $H_2O/l/s$. In 5 weiteren Fällen sprachen lediglich klinische Symptome für eine unzureichende Schutzwirkung des Medikamentes. Der Meßvorgang mußte bei 11 der 46 Kinder abgebrochen werden. (s. Tab. 2, Abb. 1+2)

Zum Lauf nach Inhalation von 1 Kapsel DNCG + Isoprenalin (Intal-Compositum^{R}) (Tab. 3).

Bei 14 Patienten trat ein Anstrengungsasthma ein. In 2 der Fälle wurde der Meßvorgang aufgrund starker asthmatischer Symptome unterbrochen. Bei 32 Kindern wirkte das Medikament protektiv, d.h., es trat kein Anstrengungsasthma mehr auf. (s. Tab. 3, Abb. 1+2)
Die Ergebnisse (protektive Wirkung) sind zusammengefaßt in der Tab. 4 aufgeführt.

Belastungstest ohne Medikament

(Naturlauf)

(Resistance in H_2O / l / s)

Tab. 1

Pat. Nr.	vor Belastung Ruhewert		nach Belastung sofort	2'	4'	6'	8'	10'	Δ Rt
1	7,00	körperliche Belastung	11,10	10,10	X				4,10
2	7,50		19,60	X					12,10
3	3,30		22,40	X					19,10
4	5,40		19,90	X					14,50
5	9,90		13,90	X					4,00
6	5,90		24,50	X					18,60
7	5,60		10,80	12,60	12,50	13,60	14,50	15,00	9,40
8	12,00		22,30	X					10,30
9	4,40		12,00	13,10	13,70	12,50	11,70	X	9,30
10	10,40		15,30	X					4,90
11	12,40		15,50	X					3,10
12	8,60		18,40	X					9,80
13	4,90		21,20	X					16,30
14	8,80		14,90	29,50	X				20,70
15	4,55		10,60	12,40	X				7,85
16	3,50		4,10	8,10	10,50	X			7,00
17	4,70		25,60	X					20,90
18	4,10		6,80	13,00	X				8,90
19	2,00		5,60	9,05	11,60	12,50	10,30	8,40	10,50
20	4,20		5,40	9,40	8,70	11,20	10,40	13,30	9,10
21	5,50		15,40	X					9,90
22	8,30		X						---
23	6,10		14,10	14,20	16,20	X			10,10
24	6,10		21,60	X					15,50
25	6,40		9,50	11,60	11,30	10,70	10,40	7,00	5,20
26	4,15		22,30	X					18,15
27	8,50		14,50	X					6,00
28	7,40		16,20	X					8,80
29	6,70		9,70	10,40	13,10	X			6,40
30	6,20		6,90	11,80	10,50	8,00	9,40	9,30	5,60
31	5,60		9,30	11,00	16,50	X			10,90
32	6,40		12,00	7,30	8,00	8,70	6,70	7,60	5,60
33	5,40		10,90	15,30	15,70	13,00	14,90	12,60	10,30

Belastungstest ohne Medikament

(Naturlauf)

(Resistance in H_2O / l / s)

Tab. 1

Pat. Nr.	vor Belastung Ruhewert		nach Belastung sofort	2'	4'	6'	8'	10'	Δ Rt
34	4,40	körperliche Belastung	10,90	10,70	11,10	11,30	12,90	9,50	8,50
35	9,10		20,60	15,20	11,10	12,60	11,60	11,50	11,50
36	5,50		26,00	X					20,50
37	6,70		14,30	X					7,60
38	11,80		X						---
39	6,50		11,30	12,10	12,30	10,50	10,10	10,50	5,80
40	7,50		21,55	17,15	23,60	X			16,10
41	4,40		12,90	13,30	11,00	12,50	9,90	12,10	8,90
42	6,10		5,10	11,70	X				5,60
43	5,60		7,40	11,30	10,10	9,80	9,40	8,00	5,70
44	8,10		16,40	18,40	X				10,30
45	5,20		9,70	9,40	X				4,20
46	3,10		6,70	7,80	8,50	5,40	7,90	13,30	10,20

Belastungstest nach 1 Kapsel DNCG (Intal R)

(Resistance in H_2O/l/s)

Tab. 2

Pat. Nr.	vor Belastung Ruhewert		nach Belastung sofort	2'	4'	6'	8'	10'	Δ Rt
1	10,00	körperliche Belastung	16,10	10,20	X				6,10
2	7,50		8,00	X					0,50
3	4,10		6,90	26,30	X				22,20
4	8,50		15,90	X					7,40
5	9,90		12,20	X					2,30
6	2,10		6,00	9,00	10,60	X			8,50
7	7,90		9,30	14,20	13,40	X			6,30
8	7,50		11,20	11,50	12,80	X			5,30
9	5,30		7,70	14,90	17,20	12,40	X		11,90
10	12,30		11,50	16,60	X				4,30
11	6,30		20,40	X					14,10
12	4,20		8,40	12,65	21,00	16,20	8,50	12,00	12,00
13	7,00		9,90	17,30	18,20	15,50	10,60	7,90	11,20
14	13,00		14,50	22,70	20,70	19,20	17,10	20,00	9,70
15	2,70		4,60	8,90	9,15	10,50	11,50	7,80	8,80
16	6,00		5,60	14,30	12,30	9,40	8,70	8,00	8,30
17	5,90		12,70	12,00	13,70	9,65	6,70	9,90	7,80
18	8,30		7,95	11,60	14,70	13,00	16,00	9,40	7,70
19	4,60		11,10	12,10	11,20	10,70	10,20	10,70	7,50
20	7,10		7,80	7,55	12,40	13,00	14,10	14,50	7,40
21	6,40		13,40	13,80	12,20	13,00	13,00	12,30	7,40
22	6,55		8,40	13,40	8,90	10,80	12,30	8,10	6,85
23	4,20		9,40	11,05	8,00	6,25	5,80	6,80	6,85
24	5,30		8,10	9,50	7,80	7,40	12,00	9,80	6,70
25	1,70		7,20	8,20	6,40	5,50	7,10	8,40	6,70
26	2,10		5,30	8,60	8,00	7,90	5,60	4,60	6,50
27	4,40		4,30	7,30	10,90	9,40	9,00	8,70	6,50
28	7,40		10,30	11,90	9,70	13,80	7,50	7,70	6,40
29	5,50		9,20	8,90	11,40	9,80	10,40	8,30	5,90
30	2,70		6,90	8,40	6,70	7,20	7,70	6,80	5,70
31	5,70		6,90	10,90	9,25	10,60	11,20	8,75	5,50
32	5,10		5,60	10,20	8,70	9,90	7,50	7,50	5,10
33	4,90		3,40	8,00	8,60	8,99	9,80	8,45	4,90

Belastungstest nach 1 Kapsel DNCG (Intal R)

(Resistance in H_2O / l / s)

Tab. 2

Pat. Nr.	vor Belastung Ruhewert		nach Belastung sofort	2'	4'	6'	8'	10'	Δ Rt
34	5,70	körperliche Belastung	10,40	8,00	8,60	7,40	7,60	7,30	4,70
35	7,60		9,10	12,20	9,80	8,90	7,80	8,00	4,60
36	8,80		10,40	13,00	13,30	10,60	8,40	9,50	4,50
37	5,50		9,90	8,50	7,00	6,00	6,00	6,40	4,40
38	6,90		11,30	9,50	7,50	8,30	7,90	6,60	4,40
39	6,50		10,80	8,70	8,70	7,30	8,40	7,00	4,30
40	8,40		6,40	8,40	10,60	11,50	12,60	9,80	4,20
41	6,20		5,70	10,30	6,50	5,60	6,00	5,75	4,10
42	6,30		8,40	7,60	9,50	10,10	10,10	9,80	3,80
43	4,50		6,40	7,70	8,10	7,70	6,60	8,00	3,60
44	9,90		11,30	12,30	13,00	12,90	13,10	13,30	3,40
45	4,40		7,30	7,60	6,40	7,60	7,60	7,60	3,20
46	2,50		3,00	5,20	4,70	4,60	4,40	4,80	2,70

Belastungstest nach 1 Kapsel
DNCG + Isoprenalin (Intal-Compositum R)

Tab. 3

(Resistance in H_2O / l / s)

Pat. Nr.	vor Belastung Ruhewert		nach Belastung sofort	2'	4'	6'	8'	10'	Δ Rt
1	6,00	körperliche Belastung	7,30	7,75	7,15	8,25	9,70	12,25	6,25
2	6,20		6,40	8,30	7,30	8,20	6,20	7,00	2,10
3	2,45		2,65	3,35	5,20	10,90	7,75	9,45	8,45
4	8,30		14,20	15,50	15,20	13,20	9,50	9,40	7,20
5	9,90		15,20	X					5,30
6	8,50		12,90	14,50	11,90	12,90	X		6,00
7	4,30		4,60	7,50	7,05	5,70	6,20	6,10	3,20
8	6,70		7,30	7,30	9,50	8,10	6,90	7,70	2,80
9	3,10		4,70	6,60	4,40	4,50	4,90	5,60	3,50
10	6,60		8,00	10,10	9,40	11,70	11,40	8,70	5,10
11	3,20		3,30	6,90	6,45	6,60	5,50	5,05	3,70
12	3,80		3,80	4,20	3,80	4,10	4,10	4,80	1,00
13	6,00		9,10	9,50	9,10	7,00	4,40	5,65	3,50
14	2,90		10,00	12,35	10,70	9,30	7,80	7,40	9,45
15	2,65		7,35	3,90	4,20	4,10	3,80	4,30	1,65
16	6,00		6,30	13,06	18,20	19,20	18,90	18,90	13,20
17	4,00		6,70	6,70	8,35	6,90	6,20	5,50	4,35
18	4,60		2,90	4,30	3,10	6,00	4,70	4,60	1,40
19	2,90		2,30	2,60	2,90	2,90	2,90	3,40	0,50
20	5,40		6,90	5,60	4,40	6,60	6,00	7,80	2,40
21	6,00		9,50	11,50	11,00	11,40	8,30	8,70	5,50
22	3,40		6,40	5,60	5,10	4,60	5,30	5,00	3,00
23	5,90		9,00	9,70	9,50	10,10	7,30	6,90	4,20
24	3,70		4,40	4,90	6,70	4,40	4,90	5,00	3,00
25	5,50		5,40	4,90	5,60	4,50	4,80	4,80	0,10
26	3,20		4,40	5,20	4,90	5,80	3,70	4,20	2,60
27	4,20		6,60	11,60	11,30	8,60	9,00	9,40	7,40
28	7,60		9,20	9,20	9,20	7,70	7,60	7,20	1,60
29	4,20		5,10	6,60	6,70	7,60	7,70	6,30	3,50
30	2,70		3,70	4,50	5,50	3,50	4,20	4,10	2,80
31	8,00		8,40	9,00	10,30	8,10	10,20	9,40	2,30
32	2,00		2,20	2,40	2,70	2,60	4,40	2,40	2,40
33	4,30		3,60	3,90	3,80	3,30	3,70	3,30	-0,40

Belastungstest nach 1 Kapsel
DNCG + Isoprenalin (Intal-Compositum R)

(Resistance in H_2O / l / s)

Tab. 3

Pat. Nr.	vor Belastung Ruhewert		nach Belastung sofort	2'	4'	6'	8'	10'	Δ Rt
34	5,30	körperliche Belastung	6,10	5,60	6,10	4,70	5,50	4,40	0,80
35	4,30		5,90	6,70	7,40	7,10	7,70	9,60	5,30
36	5,60		9,20	10,90	10,40	9,00	7,60	7,90	5,30
37	4,75		4,40	6,60	6,60	6,70	5,40	5,20	1,95
38	8,10		8,40	9,30	7,00	6,70	6,70	6,70	1,20
39	8,00		6,40	9,10	8,70	6,60	6,90	7,50	1,10
40	3,40		3,60	4,70	6,30	5,85	4,50	4,30	2,90
41	6,55		5,50	6,40	7,00	6,10	6,10	5,80	0,45
42	5,80		5,80	4,30	6,70	8,20	6,90	7,80	2,40
43	4,00		5,30	5,80	5,80	6,20	5,50	6,60	2,60
44	8,20		9,60	9,90	9,10	9,30	8,50	9,30	1,70
45	4,70		3,90	4,40	6,00	3,70	3,50	3,50	1,30
46	2,70		3,80	4,10	3,70	4,20	4,50	4,30	1,80

Tab. 4

	ohne Medikamenteneinfluß (Naturlauf) (n)	nach Inhalation von DNCG (Intal^{R}) (n)	nach Inhalation von DNCG + Isoprenalin (Intal-Compositum^{R}) (n)
mit Anstrengungsasthma	46	46	14
davon Reaktion durch Bronchospasmolyse abgebrochen	32	11	2
protektive Wirkung durch das Medikament		0	32

Abb. 1

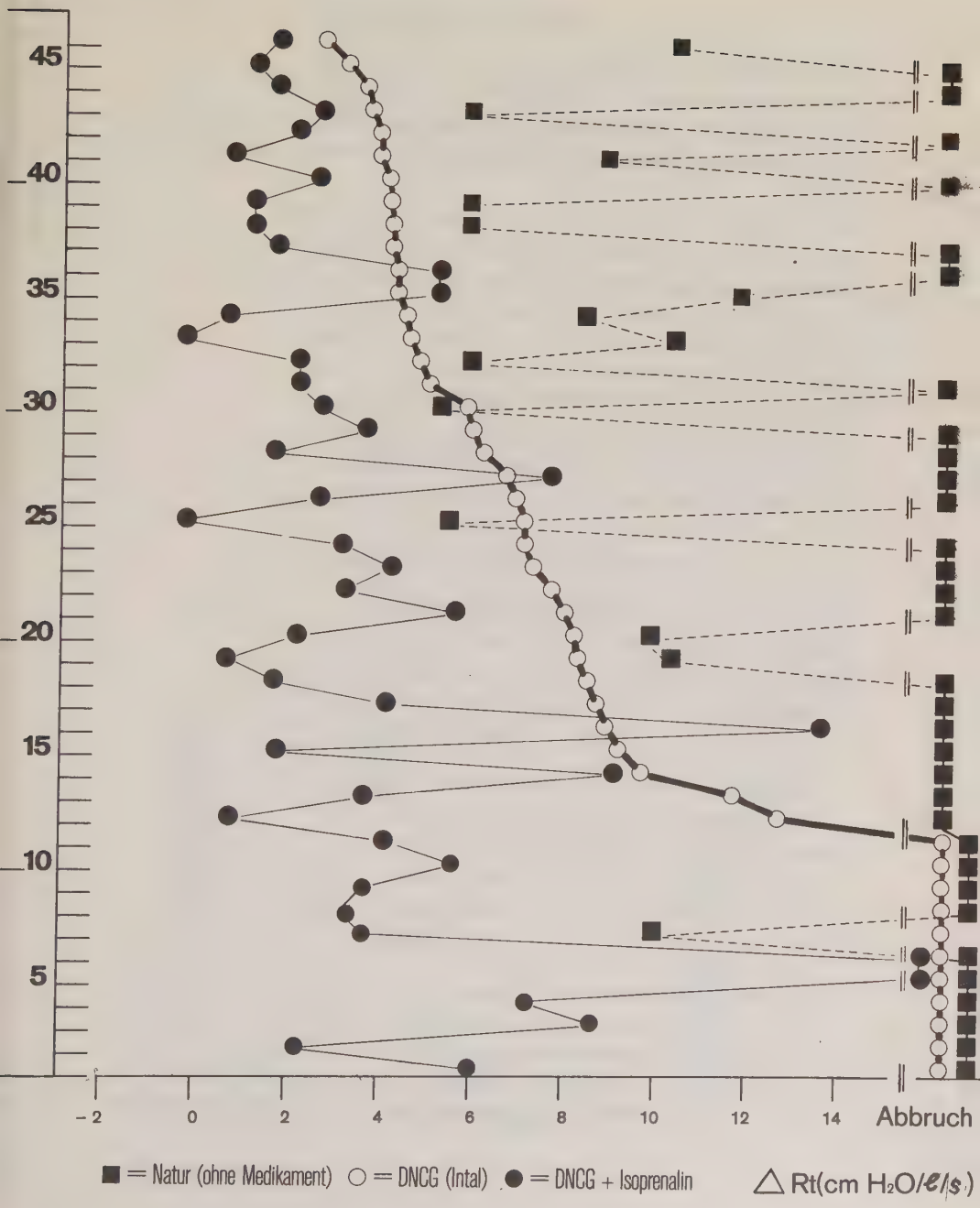
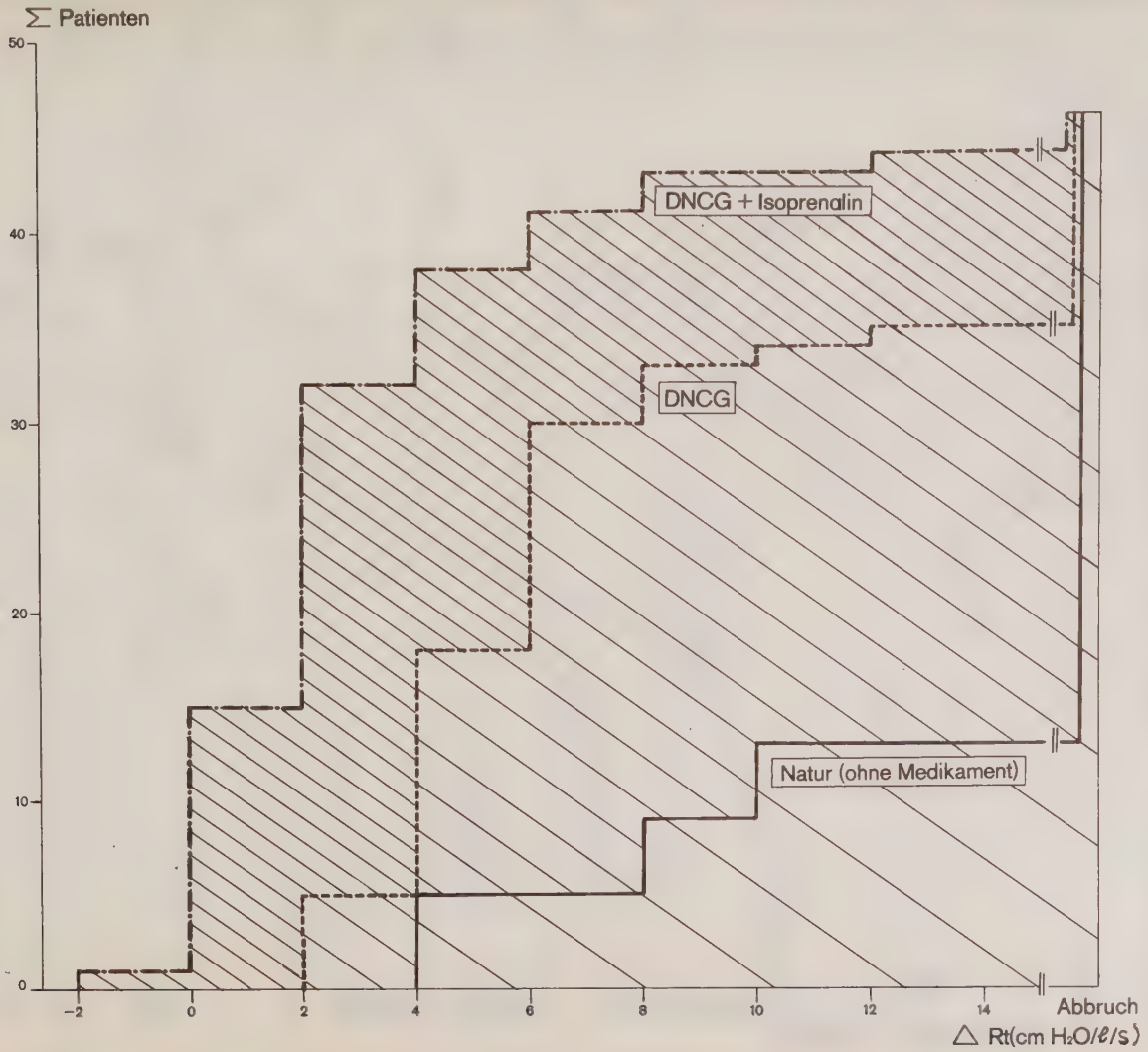

Patient-Nr.
45
40
35
30
25
20
15
10
5
– 2
0
2
4
6
8
10
12
14
Abbruch
■ = Natur (ohne Medikament) ○ = DNCG (Intal) ● = DNCG + Isoprenalin
△ Rt(cm H₂O/ℓ/s)

Abb. 2


Σ Patienten
50
40
30
20
10
0
DNCG + Isoprenalin
DNCG
Natur (ohne Medikament)
−2
0
2
4
6
8
10
12
14
Abbruch
△ Rt(cm H₂O/ℓ/s)

Statistische Auswertung:

Bei der statistischen Auswertung der Untersuchung wurde für jeden Patienten zu jedem der drei Lauftests der Anstieg des bronchialen Strömungswiderstandes, bezogen auf den Ruhewert, ermittelt (Δ Rt).

Mußte die Messung des bronchialen Strömungswiderstandes wegen starker klinischer Beschwerden (starker Husten, Atemnot) abgebrochen werden, und ließ sich also der tatsächliche Anstieg des Meßwertes nicht errechnen, so wurde diesem Ereignis "Abbruch" unter Berücksichtigung der klinischen Bedeutung der Meßwert "25,0 (cm H_2O/l/s)" zugeordnet. Der Abbruch wurde also als das denkbar schlechteste Ergebnis eines Lauftestes gewertet. Der zugewiesene Wert ist höher als der höchste gemessene Anstieg.

Es wurden drei Hypothesen aufgestellt:

1. Die Anstiege des bronchialen Strömungswiderstandes im Lauftest ohne Medikament (= Naturlauf) liegen im Mittel signifikant höher als beim Lauftest nach Vorgabe von DNCG (Intal^R).

2. Die Anstiege des bronchialen Strömungswiderstandes beim Lauftest nach Vorgabe von DNCG (Intal^R) liegen im Mittel signifikant höher als beim Lauftest nach Vorgabe von DNCG + Isoprenalin (Intal-Compositum^R).

3. Die Anstiege des bronchialen Strömungswiderstandes beim Naturlauf liegen im Mittel signifikant höher als beim Lauf nach Vorgabe von DNCG + Isoprenalin (Intal-Compositum^R).

Diese Annahmen wurden mit Hilfe des WILCOXON-Tests für verbundene Stichproben überprüft. Dieser nicht parametrische Test wurde aus folgenden Gründen gewählt:

a) Es handelt sich um korrelierende Stichproben (je 2 Meßwerte zu einem Patienten).

b) Es besteht keine Normalverteilung.

c) Durch die Wertzuweisung für das Ereignis "Abbruch" ist keine Proportionalskalierung gegeben.

Statistisch verglichen werden die Verteilungen der Rangplätze für die Anstiege der Resistance beim Lauf ohne Medikament (Naturlauf) X_{1i}, die Anstiege der Resistance beim Lauf nach DNCG (Intal^R) X_{2i} und die Anstiege der Resistance beim Lauf nach DNCG + Isoprenalin (Intal-Compositum^R) X_{3i}.

Nullhypothese:

Die Variable "Resistanceanstieg" ist unter den drei Bedingungen Lauf ohne Medikament (Naturlauf), Lauf nach DNCG (Intal^R), Lauf nach DNCG + Isoprenalin (Intal-Compositum^R) gleichverteilt; für die Mittelwerte der Rangplatzverteilungen gilt

$$\mu_1 = \mu_2 = \mu_3$$

Für alle drei Paarbildungen soll die Nullhypothese bei einer Überschreitungswahrscheinlichkeit von 0,01 verworfen werden.

WILCOXON matched-pairs signed-ranks test

Lauf ohne Medikament (Naturlauf) gegen DNCG (Intal^R)

cases	33 -ranks	3 + ranks		
46	mean	mean	z	2-tailed p
	19,6	6,8	-4,9096	0,00001

Lauf ohne Medikament (Naturlauf) gegen DNCG + Isoprenalin (Intal-Compositum^R)

cases	44 -ranks	0 + ranks		
46	mean	mean	z	2-tailed p
	22,5	0,0	-5,7767	0,00001

Lauf nach DNCG (Intal^R) gegen DNCG + Isoprenalin (Intal-Compositum^R)

cases	40 -ranks	4 + ranks		
46	mean	mean	z	2-tailed p
	23,8	9,6	-5,3274	0,00001

In einem zweiten statistischen Ansatz wurden ebenfalls die Anstiege der Resistance (ΔRt) in den Lauftests miteinander verglichen. Mußte die Messung des bronchialen Strömungswiderstandes wegen starker klinischer Beschwerden unterbrochen werden (=Abbruch), so wurde im Gegensatz zur ersten statistischen Berechnung nicht ein fiktiver Wert (25 cm H_2O/l/s), sondern der Meßwert bei Abbruch der Reaktion für die statistische Berechnung verwendet.
Für Patient Nr. 22 und Nr. 38 mußte die Reaktion nach der Laufbelastung sofort wegen der Atembeschwerden durch Bronchospasmolyse unterbrochen werden, ohne daß Meßwerte für die Resistance erhoben werden konnten. Die Patienten sind deshalb bei der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt.

WILCOXON matched-pairs signed-ranks test

Lauf ohne Medikament (Naturlauf) gegen DNCG (Intal^R)

cases	31 -ranks mean	3 +ranks mean	z	2-tailed p
44	18,5	6,8	-4,7357	0,00001

Lauf ohne Medikament (Naturlauf) gegen DNCG + Isoprenalin (Intal-Compositum^R)

cases	30 -ranks mean	1 +ranks mean	z	2-tailed p
44	20,5	19,0	-5,2555	0,00001

Lauf nach DNCG (Intal^R) gegen DNCG + Isoprenalin (Intal-Compositum^R)

cases	35 -ranks mean	6 +ranks mean	z	2-tailed p
44	21,0	16,4	-4,3022	0,00001

Unter Berücksichtigung der Anordnung der Wertepaare ergibt sich zusammenfassend:

1. Die Anstiege der Resistance beim Lauf ohne Medikament (Naturlauf) liegen im Mittel signifikant höher als beim Lauf nach DNCG (Intal^R).

2. Die Anstiege der Resistance beim Lauf nach DNCG (Intal^R) liegen im Mittel signifikant höher als beim Lauf nach DNCG + Isoprenalin (Intal-Compositum^R).

3. Die Anstiege der Resistance beim Naturlauf liegen im Mittel signifikant höher als beim Lauf nach DNCG + Isoprenalin (Intal-Compositum^R).

IV. DISKUSSION:

Dinatrium cromoglicicum (DNCG, Intal^{R}) stabilisiert die Membran der Mastzellen. Dadurch wird wie COX und ALTOUNYAN 1967 in Tierversuchen bestätigten, die Degranulation mit Freisetzung der Mediatoren der Anaphylaxie Histamin und slow-reacting substance verhindert. Sensibilisierte Versuchstiere wiesen keine passive, kutane Anaphylaxie mehr auf, wenn das Antigen intradermal appliziert wurde (COX 1967). Bei in vitro Versuchen mit menschlichem Lungengewebe trat unter DNCG die bislang beobachtete Ausschüttung von Histamin und slow-reacting substance nach Inkubation mit dem Serum einer allergischen Person nicht mehr auf (COX 1967). Der hier beschriebene Wirkungsmechanismus steht in Einklang mit den Ergebnissen klinischer Untersuchungen von ALTOUNYAN 1967 und PEPYS 1968, daß DNCG Asthmatiker vor der Bronchokonstriktion nach Allergeninhalation schützt. Innerhalb des Patientenkollektivs erfahren besonders Asthmatiker mit allergischer Anamnese eine Besserung ihrer Beschwerden (MORAN, BANKIER, u. BOYD 1968; RAE u. HILL 1972; JOYCE, NICHOLAS u. MOORE 1969). Die allergische Genese scheint jedoch nicht conditio sine qua non für den therapeutischen Einsatz von DNCG zu sein.

Auch Kinder mit Anstrengungsasthma können sich nach Inhalation von DNCG körperlichen Belastungen aussetzen, ohne Symptome der Atemwegsobstruktion zu zeigen. Daraus resultiert die Frage, in wieweit das Anstrengungsasthma ebenfalls durch Mastzellendegranulation bedingt ist. Zumindest in Fällen, wo eine Kombination von Allergie und Belastungsasthma vorliegt, wäre es denkbar, daß ein qualitativ und quantitativ alteriertes System der Mastzellen mit Hyperreaktion auf irritative Reize vorhanden ist. Die Tatsache, daß DNCG auch Patienten schützt, deren asthmatische Symptome keinerlei allergische oder immuno-

logische Komponente zugrunde liegt, führte einige Autoren zu der Vermutung, daß DNCG möglicherweise auch als Phosphodiesterasehemmer oder Alpharezeptorenblocker die Bronchialmuskulatur beeinflussen kann (JORDE u. WERDEMANN 1977). Die Diskussion hierüber ist jedoch noch nicht beendet, solange der Wirkungsmechanismus dieser Substanz nicht endgültig aufgeklärt ist.

Bei Asthmatikern, die trotz Inhalation von DNCG auf eine Laufbelastung mit einer Atemwegsobstruktion reagieren, sei sie leichteren oder schweren Grades, bietet sich die Gabe von DNCG + Isoprenalin an. Neben der Wirkungskomponente des DNCG besitzt das Sympathomimetikum Isoprenalin einen Angriff an β-Rezeptoren des adrenergen Systems und führt so zu einer Erweiterung der Bronchialmuskulatur. Unter β_2-sympathomimetischer Einwirkung steigt ferner der cAMP-Spiegel der Mastzellen an. Dieser Angriff gilt als wesentlich für das Ausbleiben der Histaminausschüttung nach Antigen-Antikörper-Reaktion. Der katecholaminerge Wirkstoff greift somit von zwei Seiten günstig in das asthmatische Geschehen ein.

Diese theoretisch-pharmakologischen Überlegungen sprechen dem Isoprenalin-Anteil eine eigene spezifische Wirkungskomponente zu. Sie gehen über die ursprüngliche Annahme hinaus, daß das Sympathomimetikum ausschließlich während der Inhalation des DNCG-Pulvers eine mechanisch ausgelöste Bronchokonstruktion verhindert und so eine Verteilung über das gesamte Bronchialsystem erleichtern hilft. In der Literatur beschriebene klinische Studien führen keine eindeutigen Ergebnisse über den klinischen Wert des Isoprenalin-Zusatzes zu DNCG an. So kommen MILNE et al. 1972 und SEREMBE 1970 in ihren Untersuchungsreihen zur Frage der Therapie asthmaerkrankter Patienten zu Resultaten, die keinen

signifikanten Unterschied zwischen der Wirksamkeit von DNCG und DNCG + Isoprenalin festlegen. Demgegenüber stehen die Arbeiten von COOPER et al. 1970, COOPER et al. 1976 und von JORDE u. WERDEMANN 1977, die in vergleichenden Studien der beiden Präparate fanden, daß DNCG + Isoprenalin in der Behandlung des Asthmas dem DNCG signifikant überlegen ist. Zielsetzung dieser Studie war es, bei kindlichen Asthmatikern eine Stellungnahme abgeben zu können über den Rangwert des DNCG + Isoprenalin (Intal-Compositum^{R}) verglichen mit DNCG (Intal^{R}) in der Behandlung des Asthmasyndroms. Das methodische Vorgehen differiert in Folgendem von dem der oben genannten Arbeiten, die im wesentlichen Erwachsene umfassen und nur Symptome bzw. klinische Angaben der Patienten berücksichtigen:

1a) Es wurde ein klar definiertes Untersuchungsmodell, das Anstrengungsasthma, gewählt.

2a) Das Patientenkollektiv war ausgewählt. Es wurden nur Kinder zur Untersuchung zugelassen, deren asthmatischen Symptome nicht oder nur unzureichend durch DNCG (Intal^{R}) im Belastungstest zu beeinflussen waren.

1b) Es wurde die protektive Wirkung der beiden Medikamente unter körperlicher Belastung geprüft. Diese Untersuchung erwies sich als vorteilhaft, weil sie objektiv durch Lungenfunktionsmessung zu bewerten war.

2b) Etwa 50% der Asthmatiker mit einem Anstrengungsasthma werden durch DNCG (Intal^{R}) optimal vor dem Belastungsasthma geschützt. Es ist denkbar, daß

diese Patienten auf DNCG + Isoprenalin (Intal-Compositum^{R}) ebenfalls positiv reagieren und demnach keinen Signifikanzunterschied zwischen der Wirksamkeit der beiden Präparate erkennen lassen. Um die statistische Auswertung nicht zu beeinflussen, wurde diese Gruppe von der Untersuchung ausgeschlossen.

Die Lungenfunktion wurde mit Hilfe eines Ganzkörperplethysmographen registriert. Als Meßparameter wurde der bronchiale Strömungswiderstand (Resistance) gewählt. Die Schutzwirkung durch das Medikament galt als unzureichend, wenn nach dem Lauf klinische Zeichen einer Atemwegsobstruktion auftraten, oder eine Resistancezunahme von mehr als 4 cm H_2O/l/s registriert wurde. Dabei war der Anstieg der Resistance von mehr als 4 cm H_2O/l/s rein empirisch festgelegt worden.

Nach Inhalation von DNCG (Intal^{R}) war der Therapieerfolg bei keinem der 46 Kinder zufriedenstellend, obschon sich bei 33 der Kinder die Lungenfunktion im Vergleich zum Zusatnd ohne Medikament besserte. Nach Inhalation von DNCG + Isoprenalin (Intal-Compositum^{R}) war der Behandlungserfolg bei 14 Kindern unzureichend, während bei 32 Kindern ein voller Therapieerfolg zu erzielen war. Bei 44 von 46 Kindern besserte sich die Lungenfunktion im Vergleich zum Zustand ohne Medikament.
Des weiteren ergab sich im Einzelnen bei dem Vergleich zwischen DNCG (Intal^{R}) und DNCG + Isoprenalin (Intal-Compositum^{R}):

- 4 der 46 Kinder wiesen eine Besserung ihrer Lungenfunktion im Belastungstest unter DNCG (Intal^{R}) auf bei schlechteren Meßergebnissen unter DNCG + Isoprenalin (Intal-Compositum^{R}).

- 7 von 46 Kindern wurden durch DNCG + Isoprenalin (Intal-Compositum^{R}) voll vor dem Anstrengungsasthma geschützt; unter DNCG (Intal^{R}) zeigte sich keinerlei Besserung der Lungenfunktion im Vergleich zum Zustand ohne Medikament.

- in 2 Fällen nahmen beide Medikamente keinerlei Einfluß auf die Lungenfunktion.

Aus den Ergebnissen können folgende Schlußfolgerungen für den therapeutischen Einsatz beider Wirkstoffpräparate bei Kindern mit einem Anstrengungsasthma gezogen werden:

- Es besteht ein signifikanter Unterschied von DNCG + Isoprenalin (Intal-Compositum^{R}) gegenüber DNCG (Intal^{R}) in Bezug auf die protektive Wirkung auf das Anstrengungsasthma.

- Der Einzelfall läßt keine prospektiven Aussagen über den Wirkungsgrad der beiden Medikamente zu. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, daß bei Kindern mit einem Anstrengungsasthma der Therapieerfolg im Einzelfall zu überprüfen ist.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, daß besonders bei Kindern, deren Lungenfunktion im Belastungstest durch DNCG (Intal^{R}) nur teilweise zu bessern ist, eine Medikation mit DNCG + Isoprenalin (Intal-Compositum^{R}) indiziert ist.
In Fällen, in denen lediglich durch DNCG + Isoprenalin (Intal-Compositum^{R}) das Therapieziel erreicht wird, ohne das DNCG (Intal^{R}) einen Einfluß auf das Bronchialsystem dieser Kinder ausübt, bleibt die Frage offen, ob ein Synergismus der beiden Wirkstoffkomponenten dem therapeutischen Erfolg zugrundeliegt, oder ob die Isoprenalin-Komponente allein

von ausschlaggebender Wirksamkeit ist. In diesem Fall scheint die Verabreichung eines reinen Sympathomimetikums näherliegend. Diese Therapieempfehlung ist streng auf das Anstrengungsasthma isoliert bezogen. Hat der Patient neben dem Anstrengungsasthma auch eine Allergie, so besteht die Möglichkeit, daß DNCG (Intal^{R}) eine antiallergische Wirkung entfaltet und dadurch indiziert ist.

V. ZUSAMMENFASSUNG:

Es wurde die protektive Wirkung von DNCG (Intal^{R}) und DNCG + Isoprenalin (Intal-Compositum^{R}) auf das Anstrengungsasthma bei 46 Kindern verglichen. Gemäß dem Auswahlkriterium wiesen alle Kinder ein starkes Anstrengungsasthma auf und wurden durch DNCG (Intal^{R}) nicht oder unzureichend vor der asthmatischen Reaktion nach körperlicher Belastung geschützt. Das Anstrengungsasthma wurde durch 7-minütiges Laufen induziert. Als Meßparameter wurde der bronchiale Strömungswiderstand (Resistance) gewählt. Jedes Kind mußte sich drei Laufbelastungen unterziehen und zwar ohne Medikamenteneinfluß, nach Inhalation von DNCG (Intal^{R}) und nach Inhalation von DNCG + Isoprenalin (Intal-Compositum ^{R}). Es wurde für jedes Kind zu jedem Lauf der maximale Anstieg des bronchialen Strömungswiderstandes nach Belastung bezogen auf den Ruhewert ermittelt und statistisch verglichen. Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe des WILCOXON-Tests durchgeführt. Der Vergleich ergab, daß DNCG + Isoprenalin (Intal-Compositum^{R}) einen signifikant stärkeren Schutzeffekt auf das Bronchialsystem beim Anstrengungsasthma ausübt als DNCG (Intal^{R}).

VI. Literaturverzeichnis

1. ANDERSON, S. D., N. M. CONOLLY, S. GODFREY

   Comparison of bronchoconstriction induced by cycling and running.
   Thorax 26, 396 (1971)

2. ALTOUNYAN, R. E. C.

   Inhibition of experimental asthma by a new compound - Disodium cromoglycate.
   Acta allerg. 22, 487 (1967)

3. CHEN, J. L., N. MOORE, P. S. NORMAN

   Disodium cromoglycate, a new compound for the prevention of exacerbations of asthma.
   The J. of Allerg., 43, 2, 89 (1969)

4. COOPER, C. W. M., J. I. EVANS, J. HARGREAVES, E. B. KRASNER, P. B. LACEY, M. LAWRENCE, I. S. LECHLER, D. A. LEVIN, J. K. ROBERTS, H. H. RONN, M. R. SALKIND, E. A. W. SLATER, D. THORPE, H. W. K. THOMPSON, L. WALKDEN, D. T. A. WILLIAMS

   Disodium cromoglycate with and without Isoprenalin.
   General Practitioner Clinical Trials 205, 230 (1970)

5. COOPER, E. J., I. W. B. GRANT, G. K. CROMPTON, J. F. MILNE, J. UTTING, A. B. X. BRESLIN, J. G. BATTEN, J. R. BIGNALL, H. NICHOLSON, N. OSWALD, J. PEPYS, J. G. SCADDING, M. TURNER-WARWICK, J. SMART, A. J. STARK, L. BAKER, R. T. HALL, W. FOX

   Sodium cromoglycate in chronic asthma.
   Br. Med. J. 1, 361 (1976)

6. COX, J. S. G.

   A specific inhibitor of reaginic antibody-antigen mechanism.
   Nature 216, 1328 (1967)

7. FITCH, K. D., A. R. MORTON

   Specificity of exercise in exercise-induced asthma.
   Br. Med. J. 4, 577 (1971)

8. GODFREY, S.

Exercise testing in children.
Saunders, London-Philadelphia-Toronto (1974)

9. JORDE, W. und WERDEMANN, K.

Klinischer Versuch zum Vergleich der therapeutischen Wirksamkeit von Dinatrium cromoglicicum allein und in Gegenwart eines schnell wirkenden Bronchodilatators.
Verständliche Medizin 1, 2 (1977)

10. KOSCHE, F., STEMMANN, E. A., HEYDECKE, J.

Blutgasanalyse beim Asthmatiker nach körperlicher Belastung.
Mschr. Kinderheilkunde 122, 591 (1974)

11. MILNE, J. F., J. UTTING, A. B. X. BRESLIN

Long-term study of Disodium cromoglycate in treatment of severe extrinsic or intrinsic bronchial asthma in adults.
Br. Med. J. 4, 383 (1972)

12. MORAN, F., J. D. H. BANKIER, G. BOYD

Disodium cromoglycate in the treatment of allergic bronchial asthma.
Lancet 2, 137 (1968)

13. PEPYS, J., M. CHAN, F. E. HARGREAVE, D. S. McCARTHY

Inhibitory effects of Disodium cromoglycate in allergen inhalation tests.
Lancet 2, 134 (1968)

14. RAE, R. H. und HILL, G. B.

Disodium cromoglycate (Intal) in asthma.
Clin. Trials J. 9, 1, 41 (1972)

15. SEREMBE, M.

Ricerche cliniche con il cromoglicato disodico.
In Disodium Cromoglycate: Papers presented at the 7th. International Congress of Allergology.
Special Sectional Meetings, Florence, October 17 th, 1970,
C. E. P. I., Rome (1971)

16. SILVERMAN, M., S. D. ANDERSON

Standardization of exercise tests in asthmatic children.
Arch. Dis. Child. 47, 882 (1972)

17. SIMONSSON, B. G., B. E. SKOOGH, B. EKSTRÖM-JODAL

Exercise-induced airways constrictions.
Thorax 27, 169 (1972)

18. STEMMANN, E. A.

Zur Frage des Anstrengungsasthmas.
Therapiewoche 27, 4368 (1977)

19. STEMMANN, E. A. und KOSCHE, F.

A comparison of the effects of inhaled Sch 1000, sodium cromoglycate and adrenergic drugs on exercise-induced asthma in children.
Postgr. Med. J. 51, Suppl. 7, 195 (1975)

Legende

Tab. 1:
Die Resistancewerte vor und nach körperlicher Belastung ohne vorherige Inhalation eines Medikamentes. Es sind die Resistancewerte sofort, 2,4,6,8 und 10 Minuten nach körperlicher Belastung wiedergegeben.
X = Abbruch
$\triangle$ Rt = maximaler Resistanceanstieg

Tab. 2:
Die Reistancewerte vor und nach körperlicher Belastung nach vorheriger Inhalation von DNCG (Intal^{R}). Es sind die Resistancewerte sofort, 2,4,6,8 und 10 Minuten nach körperlicher Belastung wiedergegeben.
X = Abbruch
$\triangle$ Rt = maximaler Resistanceanstieg

Tab. 3:
Die Resistancewerte vor und nach körperlicher Belastung nach vorheriger Inhalation von DNCG + Isoprenalin (Intal-Compositum^{R}). Es sind die Resistancewerte sofort, 2,4,6,8 und 10 Minuten nach körperlicher Belastung wiedergegeben.
X = Abbruch
$\triangle$ Rt = maximaler Resistanceanstieg

Tab. 4:
Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse (protektive Wirkung) nach den Lauftests.

Abb. 1:
Graphische Darstellung der maximalen Resistanceanstiege nach Laufbelastung ohne vorherige Medikation, nach vorheriger Inhalation von DNCG (Intal^{R}) und nach Inhalation von DNCG + Isoprenalin (Intal-Compositum^{R}). Die Werte sind den Tab. 1 - 3 entnommen.

Abb. 2:
Empirische Verteilungskurve der Resistanceanstiege nach Laufbelastung. Es sind wiedergegeben die Verteilungen zum Lauf ohne Medikamenteneinfluß, zum Lauf nach Inhalation von DNCG (Intal^{R}) und zum Lauf nach Inhalation von DNCG + Isoprenalin (Intal-Compositum^{R}).

L e b e n s l a u f

Am 21. Juli 1955 wurde ich als Tochter der Eheleute Hans Stevens und Betty Stevens geb. Gormanns in Venrath geboren. Nach vierjähriger Volksschulzeit in Venrath wechselte ich auf das Mädchengymnasium der Stadt Erkelenz über, wo ich 1974 das Abitur absolvierte. Im Oktober desselben Jahres nahm ich das Medizinstudium an der Universität Düsseldorf auf. Hier legte ich 1976 das Physikum ab und in den Jahren 1978 und 1979 die beiden ersten Abschnitte der ärztlichen Prüfung. Ich beabsichtige, 1980 mit dem dritten Abschnitt der ärztlichen Prüfung das Studium abzuschließen.

Katharina Stevens